

## **TRABAJO FIN DE MASTER**

### **ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE: EXPRESIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA LA TRATAMIENTO. RESULTADOS PRELIMINARES**



**ServicioCanario de Salud  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
CANARIAS**



ALUMNO:

JERIÁN GONZÁLEZ FEBLES.

TUTOR:

BETTINA ALONSO ÁLVAREZ.

**Investigador:**

Jerián González Febles. (Odontólogo. Máster en Periodoncia. UCM. Madrid).

Beatriz Rodríguez Lozano (Reumatóloga. Serv. Reumatología . CHUC).

Mariano Sanz Alonso (Catedrático de Periodoncia. Departamento Estomatología III. UCM. Madrid)

**Colaboradores:**

Shashi Dadlani . (Odontólogo. Máster en Periodoncia. S/C. Tenerife).

Jorge Luis Garnier Rodríguez. (Odontólogo. Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Hosp. Virgen de la Paloma. Madrid).

Antonio Garnier Rodríguez. (Médico estomatólogo. Clínica Dental Dr. Garnier. S/C de Tenerife).

Martina Hernández González. (Higienista Dental. Clínica Dental Dr. Garnier. S/C de Tenerife).

Resto equipo Reumatología CHUC.

**PROMOTORES:** B. Rodríguez-Lozano.

**INVESTIGADOR COORDINADOR:** B. Rodríguez Lozano y Mariano Sanz Alonso.

**CEIC DE REFERENCIA:** CEIC del CHUC (La Laguna, Santa Cruz de Tenerife).

**LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO:**

**CHUC:** Serv. Reumatología CHUC y CAEs adscritos.

**Clínica Dental Dr. Garnier.** C/ Perdón nº 4, 1º B. S/C de Tenerife.

## Introducción

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la pérdida del ligamento periodontal y del hueso alveolar que eventualmente y en ausencia de tratamiento puede ocasionar la pérdida del diente. Se considera la enfermedad inflamatoria crónica de mayor prevalencia en humanos, afectando a un 23 y 30% de adultos mayores de 65 años en países como EEUU(1) y Reino Unido(2) respectivamente, siendo la prevalencia global de periodontitis avanzada de un 11.2%(3). En España, la prevalencia de periodontitis en población adulta mayor de 35 años es de 16-30%, donde la periodontitis avanzada afecta al 5-11% de la población adulta(4). Los resultados de estudios clínicos(5,6) y epidemiológicos(7) sugieren que la periodontitis y la pérdida dentaria tienen una mayor prevalencia en los pacientes con artritis reumatoide (AR). Sin embargo, el grado de su asociación, así como la relación temporal entre ambas enfermedades es incierto. La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que cursa con inflamación y proliferación de la membrana sinovial y conduce a la destrucción del cartílago articular y a la resorción del hueso yuxta-articular. La prevalencia de la AR se considera entre el 1-3% de la población. Se han implicado distintos mecanismos para explicar esta posible asociación entre la periodontitis y la AR. Existe una evidencia creciente que la periodontitis podría ser el mecanismo que inicie y mantenga la respuesta autoinmune inflamatoria que ocurre en la AR, por lo que podría ser no solo un factor iniciador, sino también que potencialmente influya en la evolución de la AR. Por otra parte, estudios clínicos y epidemiológicos han observado que pacientes con AR presentan un mayor riesgo de padecer periodontitis y ésta se expresa con mayor severidad.

En relación a la población general, pacientes con Periodontitis presentan mayor riesgo de desarrollar AR(7) y viceversa, la Periodontitis en pacientes con AR seropositiva se ha descrito como más severa y con mayor pérdida dental que en controles sanos. Esta severidad parece ser independiente de otros factores, como edad, sexo, raza o tabaquismo, comparado con controles sin AR. Existen sin embargo, escasos estudios con muestras amplias de pacientes, destacando hasta la fecha dos cohortes, la cohorte de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (8) y la cohorte(7) de NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Survey) y su estudio de seguimiento epidemiológico (NHEFS).

Tampoco están bien establecido las asociaciones de la severidad de la Periodontitis con las medidas de actividad o severidad de la enfermedad reumatoide ni con la respuesta al tratamiento, describiéndose resultados contradictorios. En un estudio de 287 pacientes con AR en EEUU(5), Mikuls y cols. encontraron una asociación de periodontitis con el número de articulaciones tumefactas, mayor índice de actividad de AR medido con DAS-28 (PCR), mayor índice de daño radiológico de Sharp y con los niveles séricos de anticuerpos citrulinados (APCAS), mientras que otras serie(9) de menor número de pacientes, varones veteranos de EEUU, no encontraron tal asociación, así como en otra pequeña serie de pacientes mexicanos con AR y EP comunicada en el congreso ACR 2015(10).

Para esta significativa asociación epidemiológica, se han implicado fundamentalmente mecanismos bacterianos, mediados por las bacterias periodonto-patógenas, entre las que destaca *Porphyromona gingivalis* (PG) (5,11). Esta bacteria es el único procariota conocido que produce una enzima(12), la *P. gingivalis* deiminasa peptidil-arginina (PPAD) que citruliniza proteínas humanas, en concreto, convierte los residuos arginina de las proteínas a citrulina. Esta citrulinación de proteínas altera su estructura proteica y, por tanto, la función de dicha proteína. Esta elevada citrulinación, tanto por la PPAD como por la PAD del huésped en pacientes con periodontitis puede contribuir al proceso de auto-agresión inmune con formación de los auto-anticuerpos característicos de la AR (13). También se ha explicado esta asociación por la posible existencia en ambas enfermedades de factores genéticos compartidos (14), como epítopes del alelo *HLA-DRB1* del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, o de factores de riesgo ambientales compartidos, como el hábito tabáquico. Un proceso similar ocurre en tejido pulmonar de fumadores en que debido al proceso inflamatorio crónico se puede perder la tolerancia inmune a epítopes citrulinados mediante la exposición de proteínas citrulinadas. De igual modo, la exposición crónica de proteínas citrulinadas en la periodontitis puede contribuir en personas genéticamente predispuestas al desarrollo de auto-anticuerpos e iniciación de AR, así como al mantenimiento de la respuesta inflamatoria autoinmune observada en esta enfermedad. Se han descrito(15) niveles elevados de auto-anticuerpos APCA en pacientes con periodontitis severa sin AR así como el desarrollo de anticuerpos dirigidos predominantemente a los autoantígenos característicos de AR en pacientes con Periodontitis que no tienen AR(13).

## **Justificación**

Aunque la mayoría de los estudios clínico-epidemiológicos sugieren una asociación significativa entre la Periodontitis y la AR, no está bien establecido cuál es la relación entre periodontitis y la actividad de la AR, ni la posible repercusión en la respuesta terapéutica a su tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos o biológicos. Tampoco existe evidencia sobre la prevalencia de Periodontitis en pacientes con AR en población española ni, por tanto, en nuestra área de referencia.

## **Hipótesis de Trabajo**

Existe una relación independiente entre la Periodontitis (P) y la artritis reumatoide (AR), de modo que la presencia de P condicionaría una mayor actividad clínica de la AR y una menor respuesta a los FAME sintéticos o biológicos en AR con índices de alta actividad clínica.

## **Objetivos Primarios**

1. Estudiar si la presencia de Periodontitis afecta la expresión clínica y actividad de la AR inicial o establecida.
2. Conocer si la presencia de Periodontitis influencia la eficacia de la terapia con FAME sintéticos o biológicos en la AR inicial y en la AR establecida con alto grado de actividad clínica.

## **Objetivos Secundarios**

- Analizar otros posibles los factores demográficos, ambientales, educacionales y farmacológicos que pudieran influir en la periodontitis en pacientes con AR o en una población control (artrosis y patología partes blandas).

## **Material y Métodos**

### *Población Objetivo*

Pacientes con AR inicial o precoz ( $\leq$  de 2 años de evolución) y con AR establecida ( $>$  2 años de duración) diagnosticados en los Servicios de Reumatología del CHUC y en los CAEs adscritos a dicho servicio (La Laguna, Orotava, Puerto de la Cruz, Icod). La población control incluyó a pacientes con patología degenerativa o de partes blandas que acudan secuencialmente a control en dicho servicio de Reumatología y CAEs adscritos durante un periodo de 8 meses, de modo que compartían características socio-

demográficas similares a los pacientes con AR. El diagnóstico de artrosis se realizó mediante datos clínicos y radiológicos propios de la práctica habitual en reumatología, excluyendo cualquier patología inflamatoria asociada.

Los pacientes en el grupo de casos fueron seleccionados durante un periodo de 8 meses, entre febrero y septiembre de 2015 cuando cumplían los siguientes criterios y una vez firmado su consentimiento a participar en el estudio:

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios diagnósticos de ACR/EULAR 2010 para AR (casos).
- Pacientes mayores de 18 años con enfermedad reumática no inflamatoria (degenerativa y de partes blandas).
- Presencia 4 o más dientes.

*Criterios de exclusión:*

- Tratamiento periodontal no quirúrgico durante los 6 meses previos
- Tratamiento quirúrgico bucodental durante los 12 meses previos
- Tratamiento con antibiótico ( tetraciclinas o derivadas ) en los 6 meses previos
- Tratamiento previo con ciclosporina-A o con fenitoína.
- Requerimiento de profilaxis con antibiótico previo al examen oral.
- Pacientes con AR portadores de cualquier recambio articular protésico.
- Pacientes controles con cirugía previa de recambio articular protésico en los 24 meses previos a la exploración.

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (1964) (revisada en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000) y Seúl (2008)) y conforme a las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (CPMP/ICH/135/95) y las leyes y reglamentos vigentes en Europa y España incluyendo la firma por parte del paciente de un consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité de Investigación Clínica del centro hospitalario. En dicho consentimiento el paciente fue informado de que su participación en el estudio era voluntaria, con la posibilidad de abandonar el estudio

en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata.

#### *Tamaño de la Muestra:*

Si tenemos en cuenta la variable principal (Índice de actividad de la enfermedad) según el estudio Mikuls et al 2014, se ha calculado el tamaño de la muestra teniendo en cuenta una potencia del 80%, un intervalo de confianza del 95% y un 15% de pérdidas; por lo que el número de pacientes a incluir sería de 147 pacientes por grupo:

1. Grupo con AR+ periodontitis
2. Grupo con AR+ sin periodontitis
3. Grupo enfermedad reumática no inflamatoria + periodontitis
4. Grupo enfermedad reumática no inflamatoria sin periodontitis

Dado la gran disparidad de resultados encontrados en la literatura, se ha realizado un estudio intermedio una vez que se hayan incluido 150 pacientes por grupo (con AR y con enfermedad reumática no inflamatoria), independientemente de si presentan periodontitis o no.

Se realizó un análisis preliminar sobre una sub-muestra de 70 pacientes por grupo con el fin de obtener datos iniciales y ver las posibles comparaciones entre grupos.

#### *Variables de Estudio*

##### *Variables sociodemográficas y antropométricas:*

- Año de nacimiento. Edad.
- Sexo
- Raza
- Nivel de estudios
- Actividad profesional (inactivo laboral, baja médica, ama de casa, jubilado, activo laboral).
- Tabaquismo: Actual, exfumador (años), no-fumador
- Peso, Talla, IMC
- Indicadores de nivel de bienestar social (escala de Graffar)

## *1. Variables Principales:*

### *1.1 Artritis Reumatoide*

#### *Variables de actividad y severidad de AR:*

- Índice de actividad de la enfermedad: DAS28 (VSG, velocidad de sedimentación glomerular), DAS28 (PCR, proteína C reactiva) y SDAI (recuento articulaciones dolorosas y tumefactas, EVA(médico y paciente), PCR).
- Factor Reumatoide(FR), antiproteínas citrulinadas (anti-citrullinated protein antibody, APCA), Hemoglobina(Hb)
- Estadio radiológico (Rx manos y pies) (método score modificado Sharp/van der Heijde)
  - Año inicio enfermedad.
  - Año de diagnóstico.
  - Años de evolución.
  - Índice de función en AR: HAQ
  - Clase funcional según ACR 1991: I,II,III, IV
  - Manifestaciones extraarticulares.

### *1.2 Periodontitis*

#### *Variables Clínicas Periodontales*

- Índices de Placa (1)
- Sangrado al Sondaje (2)
- Profundidad de Sondaje (PS)
- Recesión (REC)
- Nivel de Inserción Clínico (NIC)

(1) Índice de Placa (Silness &Löe 1964)(16)



Registro de depósitos blandos y mineralizados en los dientes, exceptuando terceros molares. Se toman registros de 4 superficies por diente: vestibular, lingual, mesial y distal. Los valores van de 0 a 3:

0 = ausencia de depósitos de placa 1 = presencia de placa tras pasar la sonda periodontal por el margen gingival 2 = placa visible 3 = placa abundante

#### (2) Sangrado al Sondaje (Ainamo&Bay 1975)(17)

Se registra el sangrado al sondaje a los 10 segundos de pasar una sonda periodontal ligeramente por el surco gingival. Los valores son de 0 a 1.

0 = ausencia de sangrado e inflamación 1 = presencia de sangrado e inflamación.

El número de localizaciones positivas registradas, será luego expresado como el porcentaje de localizaciones con sangrado al sondaje.

#### (3) Profundidad de Sondaje(PS)

Es la medición de la distancia desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa.

#### (4) Recesión(REC)

Es la medición desde el límite amelocementario (LAC) hasta el margen gingival.

#### (5) Nivel de Inserción Clínico(NIC)

Es la medición de la distancia desde el LAC al fondo de la bolsa. Suele medirse con la suma de recesión y profundidad de sondaje (REC+PS).

### *Definición y Severidad de Periodontitis*

Los pacientes fueron categorizados acorde al consenso europeo de 2005 (Tonetti 2005) (18) sobre la definición del caso con periodontitis:

1. Nivel 0: individuos con periodonto sano: hasta 1 localización interproximal con pérdida de inserción de  $\geq 3$  mm.
2. Nivel 1: Presencia de pérdida de inserción interproximal de  $\geq 3$  mm en  $\geq 2$  dientes no adyacentes.

3. Nivel 2: Presencia de pérdida de inserción interproximal de  $\geq 5$  mm en el  $\geq 30\%$  de los dientes presentes.

*\*Esta definición requiere las medidas adicionales de sangrado al sondaje y profundidad de sondaje para establecer la enfermedad.*

## 2. Variables Secundarias

- Presencia de co-morbilidades asociadas: diabetes mellitus, osteoporosis.
- Tratamientos:
  - Esteroides
    - Dosis actual/dosis media recibida
    - Años tratamiento esteroideo
  - FAMEs
    - Actual
    - N° FAMEs previos
  - Tratamiento biológico
    - Actual
    - N° FAMEb previos

## *Diseño Experimental*

Estudio observacional descriptivo transversal de casos controles.

### *Screening médico:*

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de AR en seguimiento en el Servicio de Reumatología del CHUC (consultas externas, Hospital de Día y CAEs adscritos) que cumplieran los criterios de inclusión descritos anteriormente y que manifestasen su voluntad de participación tras información verbal y firma del consentimiento informado. Se incluyeron igualmente los pacientes controles con artrosis o patología de partes blandas que acudieron a consulta en orden secuencial, que cumplieron los criterios de inclusión, además de manifestar su voluntad de participar tras la información verbal y firma del consentimiento informado.

### *Screening periodontal:*

Los pacientes seleccionados durante el *screening* médico se les realizó una exploración bucodental (*screening* periodontal) para evaluar si cumplían con los criterios de inclusión periodontales antes mencionados

### *Exploración Médica Hospitalaria*

Se realizó una valoración clínica rutinaria dentro de la práctica médica habitual de seguimiento de dichos pacientes consistiendo en una exploración del número de articulaciones tumefactas (NAT), número de articulaciones dolorosas (NAD), escala analógica visual de estado de su enfermedad en la última semana del 0 al 10 (EAV), cuestionario de salud física (HAQ) y se valoró una analítica rutinaria evaluando el estado serológico (FR,APCA) de los pacientes. Se analizó la actividad de su enfermedad (DAS-28, SDAI) y se valoró su respuesta terapéutica utilizando el método EULAR. Se evaluaron por dos reumatólogos registros radiográficos de manos y pies realizados de modo rutinario en los últimos 3 meses utilizando el score radiológico de severidad modificado de Sharp-van der Heijde. Se realizó igualmente un estudio densitométrico (DEXA) de su masa ósea para valorar el grado de osteoporosis.

Los pacientes seleccionados fueron categorizados por tiempo de evolución de la enfermedad y por grado de actividad de la enfermedad según DAS. Se realizó igualmente una escala de Graffar para su estratificación social.

### *Exploración Bucal*

Se realizó un examen oral y periodontal completo por odontólogos que desconocían el diagnóstico y/o el grado de actividad de la enfermedad reumatológica. Se tomaron registros a boca completa de profundidad de sondaje y nivel de inserción clínico en 6 localizaciones por diente, excluyendo a los terceros molares e implantes dentales mediante la utilización de una sonda periodontal UNC-15(milimetrada). Se realizó también una serie radiológica periapical completa, como procedimiento estándar de valoración del hueso de soporte periodontal en la clínica odontológica.

Los pacientes fueron definidos como casos de periodontitis según el Consenso Europeo de 2005 descrito anteriormente (18).

Se le dió al paciente un pequeño informe sobre existencia o no de Periodontitis y el grado de la misma, pero NO se realizó ningún tratamiento conservador o invasivo de su patología periodontal.

## *Análisis Estadístico*

Se determinaron las medias  $\pm$  desviaciones estándar(DS) y frecuencias de las variables demográficas(edad, sexo) y aspectos médicos(diabetes, dislipemia, IMC, IAM o HTA), así como el consumo de tabaco, clasificando los pacientes en fumadores, no fumadores o ex-fumadores. Por otro lado se determinaron la distribución de frecuencias, medias $\pm$  DS, e intervalos de confianza(IC) de n° y % de bolsas  $\geq 5$ mm, así como de niveles 1 2 de acuerdo con las clasificación de Tonetti y Claffey(18), en ambos grupos. Para establecer la asociación entre la AR(variable resultado) y periodontitis(factor de exposición), se realizaron unas tablas de contingencia evaluando las distribuciones de frecuencias de pacientes ACPA positivos y negativos, en función, de si tenían o no periodontitis, y de los niveles de periodontitis previamente explicados y calculando el grado de asociación mediante odds ratio(OR). Primero se evaluó toda la muestra(140 pacientes), y luego solamente en aquellos pacientes AR con niveles 2 y 3 (niveles moderados y altos de severidad de enfermedad) y niveles 2 de periodontitis (niveles moderado-avanzados y avanzados de periodontitis). Por último, teniendo en cuenta el tratamiento con terapia biológica o con más de un FAME de la AR, se realizó el cálculo de distribución de frecuencias de pacientes AR en tratamiento con terapia biológica, en función del grado de AR y de periodontitis; así como el cálculo de la frecuencia de n° y % de bolsas  $\geq 5$ mm en función de si están en terapia con un FAME(grupo Ninguno), más de un FAME(grupo FAME) o terapia biológica(grupo Terapia Biológica) y sus tablas de contingencia correspondientes.

## **Resultados**

Fueron seleccionados 140 pacientes divididos en 70 casos (AR) y 70 controles (sin AR). En la tabla 1 se resumen todas las características socio-demográficas y aspectos de la historia médica tanto de los pacientes con AR como de los controles, presentando los datos en dicho orden. Ambos grupos son comparables tanto en edad ( $52.17 \pm 11.267$ (casos) vs  $54.19 \pm 14.078$ (controles)), como en distribución en función de su género (varón 22.9% mujer 77.1% vs varón 40% mujer 60%). Tampoco existen grandes diferencias en cuanto a nivel de estrés o diabetes. Sin embargo, existen pequeñas diferencias en cuanto al consumo tabáquico, donde el n° de no fumadores es ligeramente menor en los casos que en los controles (41(58.6%) vs 59(84.28%)). También se observan diferencias en la frecuencia de HTA(22(31.4%) vs 11(15.7%)), IAM (3(4.3%) vs 1(1.42%)), y dislipemia (37(52.85%)vs 17(24.2%)), en donde todos los

pacientes están bajo tratamiento respectivo de cada patología. En cuanto al IMC, no existen diferencias entre grupos, casos  $27.676 \pm 4.36$  vs controles  $28.027 \pm 3.48$ , como se puede ver reflejado en la figura 1, donde se comparan la distribución de frecuencias en box-plots de IMC en ambos grupos, casos y controles.

#### *Frecuencia de Bolsas $\geq 5\text{mm}$*

Las Tabla 2 y 3 describen la frecuencia del n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  tanto en casos(AR), como en los controles en función del nivel de actividad de AR. Como se puede apreciar, la frecuencia del n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$ , y su porcentaje es mayor en el grupo de AR con alta actividad(n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $20.11 \pm 18.664$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $20.66 \pm 17.577$ ) en comparación con los controles (n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $5.16 \pm 7.802$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $4.166 \pm 7.111$ ). En la Figura 2 se representa la distribución de frecuencias de n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  en casos y controles, comparadas de manera gráfica en box-plots. Como se observa, la frecuencia aumenta de forma gradual, a medida que pasamos de controles, a pacientes con nivel de severidad de AR baja, moderada a alta.

En las tablas 4 y 5 se describe la frecuencia de niveles 1 y 2 de Periodontitis en casos(Tabla 4) y controles(Tabla 5). Como se puede observar, la frecuencia de pacientes diagnosticados como Nivel 2 de Periodontitis es mayor en casos (frecuencia Nivel 2: 28(40%), frecuencia Nivel 1: 40(57.1%)), que en controles (frecuencia Nivel 2: 3(4.3%), frecuencia Nivel 1: 47(67.1%)), donde el porcentaje de pacientes sin periodontitis es mayor que en los casos(casos 2(2.9%) , controles 20(28.6%)).

#### *Niveles de ACPAs y Periodontitis*

La Tabla 7 describe la distribución de pacientes con AR en función de si el paciente tiene o no periodontitis, y si es ACPA seropositivo o no. En ella se observa que de los 63 pacientes en los que se determinaron ACPAs, 18 (28.6%) pacientes son ACPA negativos, y que además presentan periodontitis y 45 positivos. De esos 45 pacientes(71.4%) ACPA positivos, 43 tienen periodontitis y solamente 2 no tienen periodontitis. En la Tabla 8 se representa pacientes con AR en función de si son ACPA positivos o no y en función del nivel de periodontitis. Como se puede apreciar, 35 pacientes tienen nivel 1 de periodontitis, de los cuales 22 eran ACPA positivos; y 26 pacientes tienen nivel 2 de periodontitis, de los que 21 eran ACPA positivos.

#### *Asociación*

El grado de asociación entre la periodontitis (exposición) y la AR se describe en la tabla

de contingencia 9 que demuestra un significativo grado de asociación, con un OR de 13.6(IC 95%=3.0385-60.8722) siendo estadísticamente significativo( $p=0.00029$ ) entre la variable periodontitis y la variable AR.

Tras ello, se seleccionaron 47 pacientes con niveles de actividad de AR 2 y 3 (actividad moderada y alta) y niveles 2 de periodontitis (periodontitis moderada-avanzada y avanzada). En la tabla de contingencia 10 se describe el grado de asociación entre la variable nivel 2 de periodontitis(exposición) y niveles de actividad 2 y 3 de AR que indica un significativo grado de asociación, con un OR de 73,3 (95% IC= 11,0909 – 484,8812), siendo estadísticamente significativo ( $p=0.000000$ ) entre ambas variables.

#### *Tratamiento de la AR y su efecto*

##### *Terapia Biológica*

En las tablas 11 y 12, se describe la frecuencia de pacientes AR(casos) en curso de terapia biológica según el nivel de actividad(tabla 11), así como, en función del nivel de periodontitis(tabla 12). Como se puede observar, en la tabla 11, con un total de 20 pacientes en tratamiento con terapia biológica, la mayor frecuencia se encuentra en pacientes AR que presentaban una actividad moderada(35%) o en remisión(30%). Si consideramos el nivel de periodontitis, en la tabla 12 se aprecia que el 60% de los pacientes tienen un nivel 1 de periodontitis.

La tabla 13 describe la distribución de pacientes en terapia biológica en función del nivel de periodontitis como del nivel de actividad de AR. Como se observa en dicha tabla, la mayor frecuencia se localiza en pacientes con una AR en remisión y con una periodontitis de nivel 1, donde este nivel es el más prevalente en pacientes AR en tratamiento con terapia biológica.

##### *Tipos de terapia de AR y su distribución*

La tabla 14 describe la frecuencia de nivel de actividad de AR en función de la modalidad de tratamiento: tratamiento con un FAME(grupo ninguno), tratamiento con más de un FAME(grupo FAME) o terapia biológica(grupo terapia biológica). Como se puede apreciar, el tratamiento más frecuente es con un FAME(65.7%), seguido de la terapia biológica(28.6%) y por último, el tratamiento con más de un FAME(5.7%). Los pacientes AR con una actividad moderada( $n=33$ ) son el grupo con más tratamiento, donde el tratamiento más frecuente es la terapia con un FAME(69.7%), seguido de la terapia biológica(21.2%) y por último, el tratamiento con más de un FAME(9.1%).

### *Tipos de terapia de AR y frecuencia de n° y % de bolsas $\geq 5\text{mm}$*

En la figura 3 se representan en box-plots las frecuencias de n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  en función del tipo de tratamiento de la AR. Como se observa, los pacientes AR en tratamiento con sólo un FAME presenta una frecuencia del n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$ , como porcentaje mayor (Ninguno: n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $16.63 \pm 19.5$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $13.43 \pm 16.497$ ) que en los otros dos grupos de tratamiento (Terapia Biológica: n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $15.05 \pm 16.048$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $13.111 \pm 13.868$ ; FAME: n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $4.50 \pm 4.359$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $3.50 \pm 3.109$ ), donde la menor frecuencia de n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  se encuentra en el grupo en tratamiento con más de un FAME (FAME: n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $4.50 \pm 4.359$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $3.50 \pm 3.109$ ).

### **Discusión**

En el presente estudio, se muestra una clara asociación entre la AR y la periodontitis, donde se obtuvo un OR de 13.6 (IC 95%=3.0385-60.8722), siendo estadísticamente significativo. En la literatura, existen resultados contradictorios, donde los primeros estudios no demostraron ninguna asociación entre ambas entidades(19-21). Sin embargo, en estudios más recientes se ha demostrado la asociación entre ambas patologías(6,7,9,22-24), representados en la Tabla 15. La gran mayoría de esos estudios son de casos y controles con limitado número de pacientes, a excepción del estudio realizado en EEUU por De Pablo y cols.(6), que presenta una muestra amplia con 4461 pacientes, distribuidos de manera desigual, entre los casos(103 pacientes con AR) y los controles(4358 pacientes sanos), lo que puede hacer que los resultados no sean del todo homogéneos. Sólo hay un estudio de cohortes(7), realizado en EEUU, con una muestra de 138 pacientes y un seguimiento a 10 años que obtuvo una asociación inicial entre la periodontitis y la AR (OR 1.85). La mayoría de estudios de casos y controles fueron realizados en EEUU(6,7,9), a excepción de los estudios de Pischon y cols.(22), y Joseph y cols.(23), que fueron realizados en Alemania y la India, respectivamente.<sup>1</sup> En cuanto a la selección de los controles en dichos estudios, la gran mayoría seleccionan a pacientes sanos sin ninguna patología inflamatoria, a excepción del estudio de Dissick y cols.(9), donde el grupo control está formado por pacientes con artrosis. Las ORs de los estudios casos y controles oscilan desde 1.82(6), a 8.05(22), lo que está en concordancia con nuestros resultados, y que se resumen en la Tabla 15.

Cuando se considera si la severidad de la periodontitis está asociada a niveles altos de

actividad de AR, la literatura es bastante inconsistente. En la Tabla 16, se resumen los estudios que valoran la asociación entre la severidad de la periodontitis y el nivel de actividad de la AR. Como se puede apreciar, en el estudio de Dissick y cols.(9), con un limitado número de pacientes, varones veteranos de EEUU, no encontraron asociación entre la severidad de periodontitis con niveles altos de actividad de AR, así como en otra pequeña serie de 48 pacientes mexicanos con AR y periodontitis comunicada en el congreso ACR 2014(10). Con una muestra de 212 pacientes, Joseph y cols.(23), tampoco encontraron asociación entre la severidad de la periodontitis con el nivel de actividad de AR. En contraposición, en un estudio en Nebraska(EEUU), con una muestra más amplia de 617 pacientes (5), demostraron la asociación de la periodontitis con el número de articulaciones tumefactas y mayor índice de actividad de AR medido con DAS-28 (PCR). Los resultados obtenidos en nuestro estudio, demuestran una clara asociación entre la severidad de la periodontitis y el nivel de actividad de AR con un OR de 73,3 (95% CI= 11,0909 – 484,8812),siendo estadísticamente significativo( $p=0.000000$ ), lo que está en concordancia con los obtenidos por el grupo de Mikuls y cols.(5)

Al realizar el análisis de frecuencia de n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  por grupo, observamos que tanto el n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$ , como su porcentaje es mayor en el grupo de AR con alta actividad(n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $20.11 \pm 18.664$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $20.66 \pm 17.577$ ) en comparación con los controles(n° de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $5.16 \pm 7.802$ , % bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $4.166 \pm 7.111$ ), donde la frecuencia aumenta gradualmente, a medida que pasamos de controles, a pacientes con AR baja, moderada a alta. Por otro lado, la frecuencia de pacientes periodontitis más avanzadas es mayor en casos (Nivel 2: 28(40%), f Nivel 1: 40(57.1%)), que en controles (Nivel 2: 3(4.3%), Nivel 1: 47(67.1%)), donde el porcentaje de pacientes sin periodontitis es mayor que en los casos(casos 2(2.9%) vs controles 20(28.6%)). Estos datos se contrastan con los obtenidos en los estudios de Dissick y cols.(9), donde el 51% de los pacientes con AR presentaban periodontitis moderada a avanzada en comparación con los controles(26%); y los obtenidos por Mercado y cols.(24) donde observaron una mayor frecuencia de pacientes con PS  $\geq 6\text{ mm}$  en los pacientes con AR(44.6%) que en los controles(24.6%).

Por otro lado, en diferentes estudios se ha relacionado los pacientes con AR y ACPA positivos con la severidad de la periodontitis(7-9,13,25,26), resumidos en la Tabla 17. Lee y cols.(26), en un estudio de 333 pacientes, demostraron correlaciones positivas entre los niveles de ACPAs en pacientes AR positivos, con profundidad de sondaje, sangrado al sondaje y nivel de inserción clínico. Del mismo modo, Dissick y cols.(9)



observaron que el 59% de los pacientes con AR y ACPA positivos presentaban periodontitis moderada a avanzada. En nuestro estudio, el 95.5% de los pacientes con AR y ACPA positivos tienen periodontitis, donde el 46.6% de ellos presentan periodontitis avanzada, constatando los resultados previamente presentados.

En cuanto al tratamiento de la AR y su efecto sobre la periodontitis, existe escasa literatura que evalúe el efecto de dicho tratamiento sobre la periodontitis. En la Tabla 18, se describen los estudios que valoran dicho efecto. Como podemos observar, Dissick y cols.(9), no encontraron ninguna asociación entre la severidad de la periodontitis y el tratamiento de la AR. No obstante, en un estudio realizado en Israel por Mayer y cols.(27), observaron que los pacientes con AR en tratamiento con infliximab, un anti-TNF $\alpha$ , presentan menor profundidad de sondaje, que los controles. De la misma manera, en un estudio reciente con un seguimiento a 4 años realizado en Francia por Coat y cols.(28), demostraron que el tratamiento con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-linfocitos CD 20+, mejora el estado periodontal del paciente en tan solo 48 meses; así como en otro estudio realizado en Japón, con 21 pacientes en los que se evaluó el efecto del Tocilizumab, un anti IL-6, encontrando que en dichos pacientes en tratamiento con el Tocilizumab mejoraba el estatus periodontal. En nuestro estudio, con un total de 20 pacientes en tratamiento con terapia biológica, la mayor frecuencia de pacientes AR presentaban una actividad moderada(35%) y en remisión(30%), en los que considerando el nivel de periodontitis, el 60% de esos pacientes tienen un nivel 1 de periodontitis, donde la gran mayoría son pacientes en remisión de su AR. No obstante, al considerar todas las modalidades de tratamiento de la AR(un FAME, más de un FAMEs, o terapia biológica), y la frecuencia de n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5$ mm, los pacientes AR en tratamiento con sólo un FAME presentan un n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5$ mm mayor que en las otras dos modalidades de tratamiento, donde la menor frecuencia de n° y porcentaje de bolsas  $\geq 5$ mm se encuentra en el grupo en tratamiento con más de un FAME. Esto confirma los resultados de los estudios previamente citados(27-29) en referencia a la terapia biológica, así como pone de manifiesto el posible efecto del tratamiento de la AR con más de un FAME sobre la periodontitis.

Nuestro estudio tiene sus limitaciones y puntos fuertes. En la mayoría de estudios existe una gran discrepancia en cuanto a la definición de periodontitis y diagnóstico de actividad de la AR, resumidos en la Tabla 15. En la gran mayoría de estudios(6,8-10,22,23) la actividad de la AR se evalúa mediante el DAS 28 por VSG. Sin embargo, este índice tiene sus limitaciones, debido entre otras, a situaciones que alteran la VSG como anemia, disgammaglobulinemias que pueden aumentar su valor en pacientes con AR

que realmente tengan escasa actividad clínica. Por ello, en nuestro estudio realizamos el diagnóstico de la actividad de la AR mediante 3 índices, DAS 28(VSG), DAS 28(PCR), y SDAI, dando un diagnóstico de actividad global más fiable y que nos permiten unos resultados más precisos. De manera similar, la definición de periodontitis, así como la manera de evaluar los parámetros clínicos periodontales es bastante heterogéneo en la literatura, donde suelen utilizar protocolos de examen parcial de la boca(7,9,11), los cuales se traducen en errores en la categorización o clasificación de los pacientes, y que inducen sesgos en las mediciones en estudios epidemiológicos(30). Para estandarizar la definición de caso de periodontitis y homogeneizar y evitar la introducción de sesgos en nuestras mediciones, optamos por la utilización de un protocolo a boca completa, y de la definición presentada en el Workshop Europeo de 2005, donde se estableció por consenso la definición de caso de periodontitis(18), la cual ha sido utilizada ampliamente en la literatura(31-33). Entre otras limitaciones, los resultados obtenidos son preliminares, donde la mayoría de la población son mujeres, a pesar de que esté compensado entre ambos grupos. No obstante, debemos recordar la mayor prevalencia de AR en mujeres que en varones, con una relación 3:1. Por otro lado, en los controles existe mayor número de no fumadores, así como menor número de pacientes con dislipemia, e hipertensión. En cuanto al efecto del tratamiento de la AR sobre la periodontitis, se debe de categorizar a los pacientes en función de la modalidad de tratamiento, y del tiempo en tratamiento con dichos fármacos para obtener, de dicha manera, el verdadero efecto sobre el estado periodontal de los pacientes. Por ello, todos estos factores de confusión se controlarán mediante un análisis multivariante que se realizará al término del estudio.

## **Conclusiones**

Nuestros resultados han demostrado una fuerte asociación entre la AR y la periodontitis, estableciendo asociación adicional entre el nivel de actividad de AR y severidad de la periodontitis. De hecho, los pacientes con un nivel de actividad de AR alto, presentan una mayor frecuencia de n° y porcentaje de bolsas  $\geq$  de 5mm. Además, existe una mayor frecuencia de pacientes con periodontitis más severas en pacientes con AR y ACPA positivo, que pacientes con AR y ACPA negativos. Por último, este estudio pone de manifiesto el posible efecto del tratamiento de la AR sobre el estado periodontal, donde aquellos pacientes que están bajo terapia biológica o con más de FAME presentan menor frecuencia de n° y porcentaje de bolsas  $\geq$ 5mm que aquellos pacientes que solamente estén en tratamiento con un FAME.

## **Agradecimientos**

En primer lugar, quisiera agradecer a Javier Sanz Esporrín por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los datos del estudio, así como a la Dra. Beatriz Rodríguez Lozano por su iniciativa y encomiable ayuda a lo largo del proyecto de investigación. También agradecer al resto de integrantes del grupo por su gran capacidad de trabajo y eficacia durante todo el estudio, y en especial a Jorge Luis Garnier Rodríguez por su gran disposición y ayuda en el trabajo de campo. Por último quisiera agradecer al Dr. Mariano Sanz Alonso su interés y trabajo en este proyecto, y también a su gran dedicación como maestro y tutor.

## **Anexo I. Bibliografía**

1. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Mar;16(3):408.
2. Morris AJ, Steele J, White DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J*. 2001 Aug 25;191(4):186–92.
3. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*. 2014 Nov;93(11):1045–53.
4. Bravo-Pérez M, Casals-Peidró E. Encuesta de salud oral en España 2005. RCOE. 2006.
5. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Apr 28;66(5):1090–100.
6. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):70–6.
7. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr., Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2011 Sep 13;38(11):998–1006.
8. Molitor JA, Alonso A, Wener MH, Michalowsics BS, Gersuk VH. Moderate to severe periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA Titers: The ARIC Study. *Arthritis and rheumatism*. 2009. p. 433.
9. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Journal of Periodontology*. 2010 Feb;81(2):223–30.
10. Xibille-Friedmann D, Martínez-Rivera JI, Rodríguez-Amado J, Bustos-Rivera C, Sandoval-Ríos M, Montiel-Hernández JL. Periodontal disease and Clinical Activity of Rheumatoid Arthritis Patients . ACR congress. 2014. Available from:

<http://acrabstracts.org/abstracts/periodontal-disease-and-clinical-activity-of-rheumatoid-arthritis-patients/>

11. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*. 2011 Oct;82(10):1424–32.
12. de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Apr;5(4):218–24.
13. de Pablo P, Dietrich T, Chapple ILC, Milward M, Chowdhury M, Charles PJ, et al. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb 4;73(3):580–6.
14. Marotte H. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov 3;65(7):905–9.
15. Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ, Perrett D, Bombardieri M, Houry-Haddad Y, et al. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2010 Dec;89(12):1389–94.
16. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964 Feb;22:121–35.
17. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975 Dec;25(4):229–35.
18. Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:210–3.
19. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Calgüner M, Ersoy F, Baykara M, Yeniay I. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent*. 1992 Jun;34(2):89–95.
20. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP. Periodontal conditions in adults

with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989 Oct;17(5):234–6.

21. Helminen-Pakkala E, Laine V. The relationship between periodontal findings and articular involvement in a group of subjects suffering from rheumatoid arthritis. *Proc Finn Dent Soc.* 1973 Apr;69(2):52–5.
22. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin JP, et al. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene, and Periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2008 Jun;79(6):979–86.
23. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int.* 2013 Jan;33(1):103–9.
24. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2001 Jun;72(6):779–87.
25. Gonzalez SM, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Erickson AR, Johnson PG, et al. Alveolar Bone Loss Is Associated With Circulating Anti-Citrullinated Protein Antibody (ACPA) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology.* 2015 Feb;86(2):222–31.
26. Lee JY, Choi IA, Kim J-H, Kim K-H, Lee EY, Lee EB, et al. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- $\alpha$ -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:190.
27. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology.* 2009 Sep;80(9):1414–20.
28. Coat J, Demoersman J, Beuzit S, Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2015 [Article in Press].
29. Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, et al. Assessment of Interleukin-6 Receptor Inhibition Therapy on Periodontal Condition in Patients

With Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2014 Jan;85(1):57–67.

30. Akinkugbe AA, Saraiya VM, Preisser JS, Offenbacher S, Beck JD. Bias in estimating the cross-sectional smoking, alcohol, obesity and diabetes associations with moderate-severe periodontitis in the Atherosclerosis Risk in Communities study: comparison of full versus partial-mouth estimates. *J Clin Periodontol*. 2015 Jul 14;42(7):609–21.
31. van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, van der Weijden GA, et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol*. 2006 Aug;33(8):540–8.
32. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2008 Aug;35(8):685–95.
33. Schätzle M, Faddy MJ, Cullinan MP, Seymour GJ, Lang NP, Bürgin W, et al. The clinical course of chronic periodontitis: V. Predictive factors in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2009 May;36(5):365–71.

## Anexo II. Tablas y Figuras

| CARACTERÍSTICA           | CASOS(AR)n=70 | CONTROLES(SANOS)n=70 |
|--------------------------|---------------|----------------------|
| EDAD                     | 52.17±11.267  | 54.19±14.078         |
| SEXO                     |               |                      |
| MUJER                    | 54(77.1%)     | 42(60%)              |
| VARÓN                    | 16(22.9%)     | 28(40%)              |
| TABACO                   |               |                      |
| FUMADOR                  | 15(21.4%)     | 7(10%)               |
| EXFUMADOR                | 14(20%)       | 4(5.7142%)           |
| NO FUMADOR               | 41(58.6%)     | 59(84.2858%)         |
| ESTRÉS                   |               |                      |
| ALTO NIVEL               | 20(28.6%)     | 25(35.70%)           |
| DIABETES                 | 7(10%)        | 5(7.14%)             |
| DM TIPO I                | 2(2.9%)       | 1(1.42%)             |
| DM TIPO II               | 5(7.1%)       | 4(5.714%)            |
| DISLIPEMIA               | 37(52.85%)    | 17(24.2%)            |
| HIPERCOLESTEROLEMIA      | 18(25.7%)     | 7(10%)               |
| HIPERTRIGLICIRIDEMIA     | 7(10%)        | 4(5.7142%)           |
| MIXTA                    | 12(17.1%)     | 6(8.5714%)           |
| CO-MORBILIDAD            |               |                      |
| HIPERTENSIÓN             | 22(31.4%)     | 11(15.70%)           |
| IAM                      | 3(4.3%)       | 1(1.42%)             |
| IMC                      | 27.676±4.36   | 28.027±3.48          |
| <u>CLASIFICACIÓN</u>     |               |                      |
| 0: DELGADEZ: <18.50      | 1             | 0                    |
| 1: NORMAL: 18.5-24.99    | 24            | 21                   |
| 2: SOBREPESO: 25-29.99   | 23            | 36                   |
| 3: OBESIDAD I: 30-34.99  | 18            | 12                   |
| 4: OBESIDAD II: 35-40.00 | 3             | 1                    |

Tabla 1. Características sociodemográficas y médicas de Casos y Controles



| Artritis Reumatoide |          |                               | Resultado   |
|---------------------|----------|-------------------------------|-------------|
| n° Bolsas >5mm      | Sano     | Media                         | 5,16        |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 3,44-6,87   |
|                     |          | Desv. típ.                    | 7,802       |
|                     | Baja     | Media                         | 9,80        |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 5,13-14,47  |
|                     |          | Desv. típ.                    | 8,428       |
|                     | Moderada | Media                         | 19,00       |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 11,32-26,68 |
|                     |          | Desv. típ.                    | 21,655      |
|                     | Grave    | Media                         | 20,11       |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 5,76-34,46  |
|                     |          | Desv. típ.                    | 18,664      |

Tabla 2.Frecuencia de n° de bolsas  $\geq$  5mm en Controles(sanos) y Casos(AR en función de su actividad).

| Artritis Reumatoide |          |                               | Resultado     |
|---------------------|----------|-------------------------------|---------------|
| % Bolsas >5mm       | Sano     | Media                         | 4,166616      |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 2.60-5.72     |
|                     |          | Desv. típ.                    | 7.1117285     |
|                     | Baja     | Media                         | 7.566133      |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 4.67-10.45    |
|                     |          | Desv. típ.                    | 5.2120907     |
|                     | Moderada | Media                         | 14.876364     |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 8.5856-21,167 |
|                     |          | Desv. típ.                    | 17.7410354    |
|                     | Grave    | Media                         | 20.6666667    |
|                     |          | Intervalo de confianza al 95% | 7.15-34.178   |
|                     |          | Desv. típ.                    | 17.5783958    |

Tabla 3. Frecuencia de % de bolsas  $\geq$  5mm en Controles(Sanos) y Casos(AR en función de su actividad).

| Enfermedad periodontal(CASOS) |            |            |                   |                      |
|-------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|                               | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Sano                          | 2          | 2,9        | 2,9               | 2,9                  |
| Periodontitis Nivel 1 Tonetti | 40         | 57,1       | 57,1              | 60,0                 |
| Periodontitis Nivel 2 Tonetti | 28         | 40,0       | 40,0              | 100,0                |
| Total                         | 70         | 100,0      | 100,0             |                      |

Tabla 4. Frecuencia de Niveles 1 y 2 en pacientes con AR.

| Enfermedad periodontal(CONTROLES) |            |            |                   |                      |
|-----------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|                                   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Sano                              | 20         | 28,6       | 28,6              | 28,6                 |
| Periodontitis Nivel 1 Tonetti     | 47         | 67,1       | 67,1              | 95,7                 |
| Periodontitis Nivel 2 Tonetti     | 3          | 4,3        | 4,3               | 100,0                |
| Total                             | 70         | 100,0      | 100,0             |                      |

Tabla 5. Frecuencia de Niveles 1 y 2 de Periodontitis en CONTROLES

|   |                                       |                                       | Enfermedad Periodontal |                 |                 | Total |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-------|
|   |                                       |                                       | Sano                   | Nivel 1 Tonetti | Nivel 2 Tonetti |       |
| Actividad Artritis Reumatoide (Respuesta) | Sano                                  | Recuento                              | 20                     | 47              | 3               | 70    |
|   |                                       | % dentro de la Enfermedad Periodontal | 90.9%                  | 54.0%           | 9.7%            | 50.0% |
|   | Baja                                  | Recuento                              | 0                      | 22              | 6               | 28    |
|   |                                       | % dentro de la Enfermedad Periodontal | 0.0%                   | 25.3%           | 19.4%           | 20.0% |
|   | Moderada                              | Recuento                              | 2                      | 15              | 16              | 33    |
|   |                                       | % dentro de la Enfermedad Periodontal | 9.1%                   | 17.2%           | 51.6%           | 23.6% |
|   | Alta                                  | Recuento                              | 0                      | 3               | 6               | 9     |
|   |                                       | % dentro de la Enfermedad Periodontal | 0.0%                   | 3.4%            | 19.4%           | 6.4%  |
| Total                                     | Recuento                              | 22                                    | 87                     | 31              | 140             |       |
|   | % dentro de la Enfermedad Periodontal | 100.0%                                | 100.0%                 | 100.0%          | 100.0%          |       |

Tabla 6. Tabla de contingencia de frecuencia de niveles 1 y 2 de Periodontitis

|       |                  |   | Enfermedad Periodontal(SI/NO) |               | Total        |
|-------|------------------|---|-------------------------------|---------------|--------------|
|       |                  |   | Sano                          | Periodontitis |              |
| ACPA  | ACPA<br>Negativo | Recuento<br>% dentro de la Enfermedad<br>Periodontal(SI/NO) | 0<br>0.0%                     | 18<br>29.5%   | 18<br>28.6%  |
|       | ACPA<br>Positivo | Recuento<br>% dentro de la Enfermedad<br>Periodontal(SI/NO) | 2<br>100.0%                   | 43<br>70.5%   | 45<br>71.4%  |
| Total |                  |   | 2<br>100.0%                   | 61<br>100.0%  | 63<br>100.0% |

Tabla 7. Tabla de contingencia de ACPA y periodontitis.

|       |                  |  | Enfermedad Periodontal |                 |                 | Total        |
|-------|------------------|--|------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
|       |                  |  | Sano                   | Nivel 1 Tonetti | Nivel 2 Tonetti |              |
| ACPA  | ACPA<br>Negativo | Recuento<br>% dentro de la Enfermedad<br>Periodontal | 0<br>0.0%              | 13<br>37.1%     | 5<br>19.2%      | 18<br>28.6%  |
|       | ACPA<br>Positivo | Recuento<br>% dentro de la Enfermedad<br>Periodontal | 2<br>100.0%            | 22<br>62.9%     | 21<br>80.8%     | 45<br>71.4%  |
| Total |                  |  | 2<br>100.0%            | 35<br>100.0%    | 26<br>100.0%    | 63<br>100.0% |

Tabla 8. Tabla de contingencia de ACPAs y Nivel de Periodontitis.

|  |                     |  | Enfermedad Periodontal(SI/NO) |               | Total  |
|--|---------------------|--|-------------------------------|---------------|--------|
|  |                     |  | Sano                          | Periodontitis |        |
| Actividad AR total(Si/No)                    | Sano                | Recuento                                     | 20                            | 50            | 70     |
|  |                     | % dentro de la Enfermedad Periodontal(Si/No) | 90.9%                         | 42.4%         | 50.0%  |
|  | Artritis Reumatoide | Recuento                                     | 2                             | 68            | 70     |
|  |                     | % dentro de la Enfermedad Periodontal(Si/No) | 9.1%                          | 57.6%%        | 50.0%  |
| Total  |                     |  | 22                            | 118           | 140    |
| % dentro de la Enfermedad Periodontal(Si/No) |                     |  | 100.0%                        | 100.0%        | 100.0% |

Tabla 9. Tabla de contingencia para el cálculo de la OR global de la muestra n=140.

|  |                               |  | Enfermedad Periodontal<br>(Nivel 2 Tonetti) |                 | Total  |
|--|-------------------------------|--|---|-----------------|--------|
|  |                               |  | Sano  | Periodontitis 2 |        |
| Actividad AR<br>niveles 2 y 3                          | Sano                          | Recuento   | 20  | 3               | 23     |
|  |                               | % dentro de la Enfermedad Periodontal(Nivel 2 Tonetti) | 90.9%                                       | 12.0%           | 48.9%  |
|  | Artritis Reumatoide<br>n2 y 3 | Recuento   | 2   | 22              | 24     |
|  |                               | % dentro de la Enfermedad Periodontal(Nivel 2 Tonetti) | 9.1%  | 88.0%           | 51.1%  |
| Total  |                               |  | 22  | 25              | 47     |
| % dentro de la Enfermedad Periodontal(Nivel 2 Tonetti) |                               |  | 100.0%                                      | 100.0%          | 100.0% |

Tabla 10. Tabla de contingencia para el cálculo de la OR de niveles 2 y 3 de actividad de AR y niveles 2 de periodontitis con una muestra n=47

| Artritis Reumatoide |            |            |                   |                      |
|---------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|                     | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Remisión            | 6          | 30.0       | 30.0              | 30.0                 |
| Leve                | 3          | 15.0       | 15.0              | 45.0                 |
| Moderada            | 7          | 35.0       | 35.0              | 80.0                 |
| Grave               | 4          | 20.0       | 20.0              | 100.0                |
| Total               | 20         | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 11. Frecuencia de pacientes en terapia biológica en función de la actividad de AR.

| Enfermedad Periodontal        |            |            |                   |                      |
|-------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|                               | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Sano                          | 1          | 5.0        | 5.0               | 5.0                  |
| Periodontitis Nivel 1 Tonetti | 12         | 60.0       | 60.0              | 65.0                 |
| Periodontitis Nivel 2 Tonetti | 7          | 35.0       | 35.0              | 100.0                |
| Total                         | 20         | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 12. Frecuencia de pacientes en terapia biológica en función del nivel de periodontitis.

|                     |                 | Enfermedad Periodontal                          |                 |                 | Total  |
|---------------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|--------|
|                     |                 | Sano  | Nivel 1 Tonetti | Nivel 2 Tonetti |        |
| Artritis Reumatoide | <b>Sano</b>     | Recuento<br>0                                   | 5               | 1               | 6      |
|                     |                 | % dentro de la Enfermedad Periodontal<br>0.0%   | 41.7%           | 14.3%           | 30.0%  |
|                     | <b>Baja</b>     | Recuento<br>0                                   | 3               | 0               | 3      |
|                     |                 | % dentro de la Enfermedad Periodontal<br>0.0%   | 25.0%           | 0.0%            | 15.0%  |
|                     | <b>Moderada</b> | Recuento<br>1                                   | 3               | 3               | 7      |
|                     |                 | % dentro de la Enfermedad Periodontal<br>100.0% | 25.0%           | 42.9%           | 35.0%  |
|                     | <b>Alta</b>     | Recuento<br>0                                   | 1               | 3               | 4      |
|                     |                 | % dentro de la Enfermedad Periodontal<br>0.0%   | 8.3%            | 42.9%           | 20.0%  |
| <b>Total</b>        |                 | Recuento<br>1                                   | 12              | 7               | 20     |
|                     |                 | % dentro de la Enfermedad Periodontal<br>100.0% | 100.0%          | 100.0%          | 100.0% |

Tabla 13. Tabla de contingencia de pacientes AR con terapia biológica.

|                     |   | Tratamiento de la Artritis Reumatoide       |                   |        | Total  |        |
|---------------------|---|---|-------------------|--------|--------|--------|
|                     |   | Ninguno                                     | Terapia Biológica | FAME   |        |        |
| Artritis Reumatoide | Sano  | Recuento                                    | 7                 | 6      | 0      | 13     |
|                     |   | % dentro de la Artritis Reumatoide          | 53.8%             | 46.2%  | 0.0%   | 100.0% |
|                     |   | % dentro de Tratamiento Artritis Reumatoide | 15.2%             | 30.0%  | 0.0%   | 18.6%  |
|                     | Baja  | Recuento                                    | 12                | 3      | 0      | 15     |
|                     |   | % dentro de la Artritis Reumatoide          | 80.0%             | 20.0%  | 0.0%   | 100.0% |
|                     |   | % dentro de Tratamiento Artritis Reumatoide | 26.1%             | 15.0%  | 0.0%   | 21.4%  |
|                     | Moderada                                    | Recuento                                    | 23                | 7      | 3      | 33     |
|                     |   | % dentro de la Artritis Reumatoide          | 69.7%             | 21.2%  | 9.1%   | 100.0% |
|                     |   | % dentro de Tratamiento Artritis Reumatoide | 50.0%             | 35.0%  | 75.0%  | 47.1%  |
|                     | Alta  | Recuento                                    | 4                 | 4      | 1      | 9      |
|                     |   | % dentro de la Artritis Reumatoide          | 44.4%             | 44.4%  | 11.1%  | 100.0% |
|                     |   | % dentro de Tratamiento Artritis Reumatoide | 8.7%              | 20.0%  | 25.0%  | 12.9%  |
| Total               | Recuento                                    | 46  | 20                | 4      | 70     |        |
|                     | % dentro de la Artritis Reumatoide          | 65.7%                                       | 28.6%             | 5.7%   | 100.0% |        |
|                     | % dentro de Tratamiento Artritis Reumatoide | 100.0%                                      | 100.0%            | 100.0% | 100.0% |        |

Tabla 14. Tabla de contingencia de pacientes con AR en función de su tratamiento.

| AUTOR                 | LUGAR     | TIPO ESTUDIO  | MUESTRA   | PERIODONTITIS (EXPOSICIÓN)   | AR                             | RESULTADOS |
|-----------------------|-----------|---------------|---|--|--------------------------------|------------|
| Mercado y cols. 2001  | Australia | Casos-control | 130 pacientes; Casos: 65 pac AR; Control: 65 pac no AR 75% mujeres, Edad 56.4 | Clasificación de Hugoson y Jordan Modificado (Pérdida ósea en OPG) | NAD, NAT, HAQ, EAV, VSG y PCR. | OR 2.47    |
| De Pablo y cols. 2008 | EEUU      | Casos-control | 4461 pacientes; 103 AR vs 4358 no AR; 57% mujeres, Edad 72                    | La presencia de 1 loc con PI o PS $\geq 4\text{mm}$ (Lewis 1996)   | Criterio de la ACR             | OR 1.82    |
| Pischoon y cols. 2008 | Alemania  | Casos-control | 109 pacientes; 57 AR vs 52 no AR; 49% mujeres, Edad 52.1                      | Media de PI $> 4\text{mm}$   | DAS 28(VSG)                    | OR 8.05    |
| Dissick y cols. 2010  | EEUU      | Casos-control | 104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis; 16% mujeres, Edad 60                     | Clasificación Armitage 1999  | DAS 28(VSG)                    | OR 2.06    |
| Demmer y cols. 2011   | EEUU      | Cohortes      | 138 pacientes; 60% mujeres, Edad 47   | Índice Periodontal de Russell                                      | Criterios ARA, y ICD.          | OR 1.85    |
| Joseph y cols. 2013   | India     | Casos-control | 212 pacientes; 100AR vs 112 no AR; 76% mujeres, Edad 46.54                    | Definición Page y Eke 2007   | DAS 28(VSG)                    | OR 3.055   |

Tabla 15. Estudios de asociación entre la Artritis Reumatoide y Periodontitis

| AUTOR                          | LUGAR          | TIPO ESTUDIO  | MUESTRA   | RESULTADOS  |
|--------------------------------|----------------|---------------|---|---|
| Dissick y cols. 2010           | EEUU           | Casos-control | 104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis; 16% mujeres, Edad 60                                     | No asociación   |
| Joseph y cols. 2013            | India          | Casos-control | 212 pacientes; 100AR vs 112 no AR; 76% mujeres, Edad 46.54                                    | No asociación   |
| Mikul y cols. 2014             | EEUU, Nebraska | Casos-control | 617 pacientes; 287 AR vs 330 artrosis; 76% mujeres, Edad 46.54                                | Asociación de la periodontitis con el número de articulaciones tumefactas y mayor índice de actividad de AR medido con DAS-28 (PCR) |
| Xibille-Friedmann y cols. 2014 | México         | Transversal   | 48 pacientes con AR, 2 grupos: Alta actividad vs baja actividad. Edad media: 41.2 vs 43 años. | Asociación negativa. (no tienen en cuenta el nº de FAMES)   |

Tabla 16. Estudios de asociación entre la severidad de Artritis Reumatoide y severidad de Periodontitis

| AUTOR                 | LUGAR          | TIPO ESTUDIO  | MUESTRA   | RESULTADOS   |
|-----------------------|----------------|---------------|---|--|
| Molitor y cols. 2009  | EEUU           | Cohortes      | 6616 pacientes  | Niveles de ACPA > en pacientes con periodontitis moderada-severa(222.5 U vs. 8.4 U)        |
| Dissick y cols. 2010  | EEUU           | Casos-control | 104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis; 16% mujeres, Edad 60   | 59% de los pacientes con AR y ACPA positivos presentaban periodontitis moderada a avanzada |
| De Pablo y cols. 2014 | EEUU           | Casos-control | 194 pacientes; 96 Perio vs 98 no perio 60%, Edad 46         | Mayor frecuencia de ACPAs en pacientes con periodontitis vs no periodontitis               |
| Lee y cols 2015       | Corea del Sur  | Casos-control | 333 pacientes; 248 AR vs 85 controles; 87% mujeres, Edad 60 | Los niveles de ACPAs se correlacionan con la severidad de periodontitis(r:0.30)            |
| González y cols. 2015 | EEUU, Nebraska | Casos-control | 617 pacientes; 287 AR vs 330 artrosis; 38% mujeres, Edad 59 | > % de Niveles de ACPA en pacientes con Pérdida ósea >20%                                  |

Tabla 17. Estudios de asociación o correlación entre niveles de ACPA en Pacientes con Artritis Reumatoide y Periodontitis

| AUTOR                 | LUGAR   | TIPO ESTUDIO  | MUESTRA  | RESULTADOS  |
|-----------------------|---------|---------------|--|---|
| Dissick y cols. 2010  | EEUU    | Casos-control | 104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis; 16% mujeres, Edad 60      | No asociación   |
| Mayer y cols. 2009    | Israel  | Transversal   | 30 pacientes; tratamiento: infliximab; 60% mujeres, Edad 50.73 | Pacientes en tratamiento con Infliximab < media de PS. (3.22 – 0.13 mm, 3.85 – 0.22 mm, and 3.77 – 0.20 mm) |
| Coat y cols. 2015     | Francia | Cohortes      | 21 pacientes; tratamiento: rituximab 70% mujeres, Edad 60.8    | Pacientes en tratamiento con rituximab mejor estado periodontal(PS: 2.06±0.37 vs 2.63±0.73)                 |
| Kobayashi y cols 2014 | Japón   | Cohortes      | 21 pacientes; tratamiento: Tocilizumab 80% mujeres, Edad 60.8  | Pacientes en tratamiento con Tocilizumab mejor estado periodontal.  |

Tabla 18. Estudio de de correlación entre Tratamiento de la Artritis Reumatoide y severidad de Periodontitis



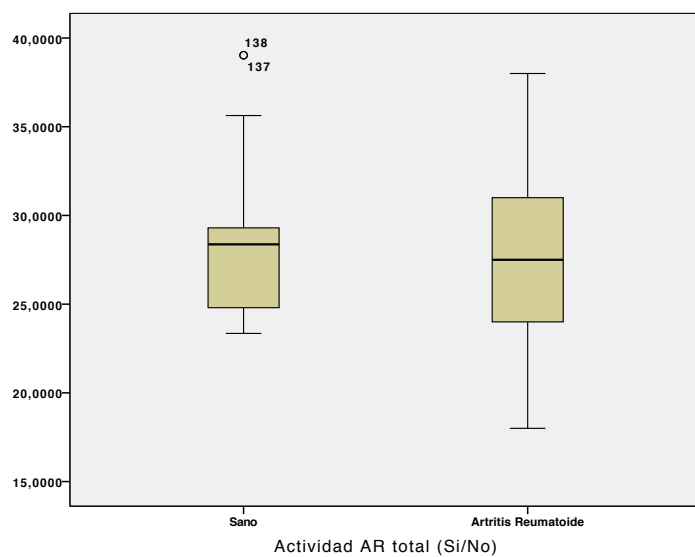


Figura 1. Box-plot de IMC Casos vs Controles

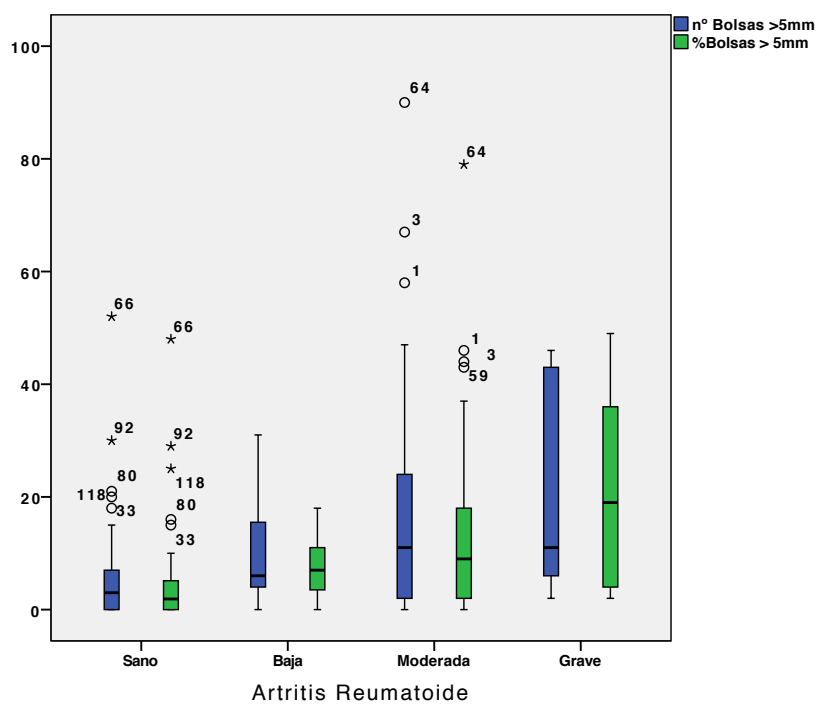


Figura 2. Box-plot del n° y % de frecuencia de bolsas.

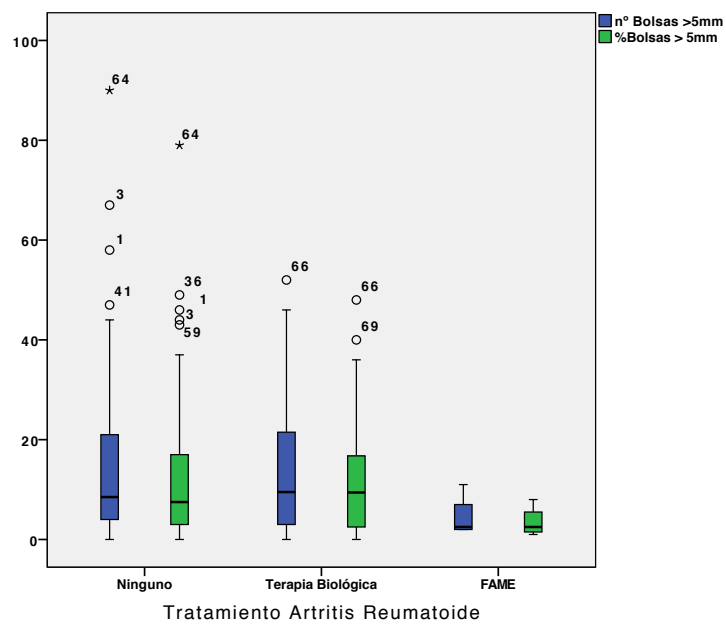


Figura 3. Box-plot de la frecuencia de n° y % de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  en función del tratamiento de la AR.

## **Anexo III: Hoja Información y Consentimiento Informado Participación en Estudio**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

#### **“ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE: EXPRESIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.”**

Estimado/a Señor/a:

Su médico le ha solicitado participar en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 del 14 de Noviembre “Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica” reiteramos la explicación dada verbalmente ahora, por escrito, con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo. Es importante que usted conozca y entienda la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio; lea atentamente esta información y no dude en preguntar todas aquellas cuestiones que no le queden claras.

#### **ANTECEDENTES**

La enfermedad periodontal es una forma simple para referirse a cualquier tipo de proceso inflamatorio de las encías que afecta a los tejidos que fijan el diente a la encía y puede acabar destruyendo estos mecanismos de fijación y, por lo tanto, ocasiona la pérdida del diente. Este proceso inflamatorio o periodontitis es la causa más frecuente de pérdida de dientes o extracción de piezas dentarias en sujetos mayores de treinta y cinco años. La enfermedad periodontal puede producir también un daño en el resto del cuerpo o favorecer otras enfermedades. Se ha determinado que los factores de riesgo más frecuentes de la enfermedad periodontal son una base o predisposición hereditaria, la presencia de bacterias que habitan en la boca y en las encías, la ausencia o mala técnica de higiene oral, el tabaco, el estrés, una alimentación deficiente, entre otros. Pero también se ha visto que ciertas enfermedades como la diabetes o la artritis reumatoide también pueden influir en su aparición o en que éstas sean más severas.

Por otra parte, la artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones y produce dolor, hinchazón, deformidad y pérdida de movilidad de las articulaciones. Esto se produce por una inflamación crónica de la membrana sinovial que es un tejido que recubre la articulación por dentro y que puede llevar a la destrucción del

cartilago de las articulaciones y del hueso que la rodea, aunque también puede afectar otras partes del organismo.

La artritis reumatoide se presenta con más frecuencia en personas con una especial predisposición, sin embargo no es una enfermedad hereditaria. La causa es desconocida. Se han estudiado posibles causas como el tabaco, agentes infecciosos (bacterias, virus...) y aunque se han encontrado datos sugerentes en algunos casos, no hay evidencias que confirmen la implicación de uno en concreto. Se ha implicado a uno de los gérmenes que ocasiona la enfermedad periodontal en un mecanismo que podría favorecer el desarrollo posterior de la artritis reumatoide en sujetos que comparten cierta predisposición hereditaria. Este mecanismo implicaría la producción de un tipo de anticuerpos que son los anticuerpos antipéptidos citrulinados que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad. Estos anticuerpos se determinan de modo habitual en los pacientes con artritis reumatoide para realizar el diagnóstico de dicha enfermedad e, incluso, como un posible marcador de severidad de la misma.

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Es un estudio de observación para valorar la relación que puede haber entre la presencia de enfermedad periodontal y la expresión clínica de la artritis reumatoide y su posible influencia en la respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos utilizados de modo habitual en la artritis reumatoide, según las guías de actuación de las diversas sociedades científicas (Sociedad Española de Reumatología, Liga Europea contra Reumatismo, entre otras).

#### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

En el estudio participará el Serv. de Reumatología del Hospital Universitario de Canarias que incluirá pacientes de artritis reumatoide que hayan sido recientemente diagnosticados o que realicen el seguimiento de la enfermedad acuerdo con la práctica clínica habitual. Si usted cumple los criterios de inclusión se le invitará a participar y, además, de las exploraciones articulares y cuestionarios realizadas de modo habitual en la visita reumatológica realizada en la consulta externa del Hospital, Hospital de Día o en los CAEs, se le dará cita para una visita en la clínica dental para realizar la exploración dental.

La visita en la clínica dental consistirá en un examen de la boca y de las encías para ver el estado de salud periodontal y oral del paciente. Se tomarán registros en las encías de todos los dientes, salvo en los terceros molares o “muelas del juicio” y en los implantes dentales si los tuviera, mediante la utilización de una sonda periodontal que es un instrumento calibrado, como una regla, de extremo romo, que facilita la medición de unas bolsas en las encías debido a la inflamación y su nivel de profundidad, así como el grado de retracción de la encía en 6 localizaciones por diente. Este proceso no es doloroso y es mínimamente invasivo. Se le explora para ver si existe sólo inflamación de la encía o gingivitis, o ver si es un grado más avanzado de enfermedad periodontal o periodontitis. Se realizará también una serie radiográfica periapical completa, como procedimiento estándar radiológico en la clínica odontológica, con el fin de ver el patrón de pérdida ósea que presenta el paciente. Este examen consiste en la toma de diversas radiografías de pequeño tamaño de distintas áreas de la boca. Para ello se coloca una pequeña placa radiográfica en la cara interna de los dientes y molares, a la vez que se proyecta sobre ella el tubo del aparato de rayos X. Usaremos radiografías digitales que reducen muy considerablemente la cantidad de radiación con respecto a la radiología convencional.

Usted es responsable de seguir las instrucciones de tratamiento que le indique su médico y deberá acudir a la visita habitual para seguimiento de su enfermedad reumatológica. Su participación en el estudio implica que permita a su médico recopilar datos médicos de su historia clínica y del tratamiento de su enfermedad así como a los profesionales odontólogos realizar un examen de su salud bucodental.

#### **RIESGOS DEL ESTUDIO**

No se prevé que su participación en el estudio pueda resultar perjudicial para su salud.

#### **BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

El beneficio que obtendrá será el **identificarle la presencia de enfermedad periodontal** que puede afectar su salud dental y que podría influir en la actividad de su enfermedad reumática. Se le entregará un pequeño informe con el diagnóstico encontrado en la exploración dental.

No percibirá ninguna remuneración económica ni se le va a realizar ningún tratamiento dental.

Su enfermedad reumática de base seguirá siendo controlada como se realiza de modo habitual en el Serv. de Reumatología (consulta externas hospitalarias, Hospital de Día o CAEs respectivos).

#### **OBLIGACIONES**

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede negarse a participar. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.

#### **AVANCES EN EL CONOCIMIENTO**

Usted será informado de los hallazgos que se encuentren en la exploración de boca y dientes realizados y que puedan influir en su salud.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, Protección de datos de carácter personal y el RD 1720/2007 de 21 de Diciembre y el resto de legislación aplicable, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados únicamente para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento los datos de su identificación. Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.

#### **COMITÉ ÉTICO**

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de este hospital.

## DECLARACIÓN

D/DÑA: \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

Mediante el presente documento DOY MI AUTORIZACION para participar en este estudio.

- He leído la información y he podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevarán a cabo en el estudio.
- Considero que la información recibida es suficiente y la comprendo.
- He hablado con el Dr/a. \_\_\_\_\_ (investigador).
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Y para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído y comprendido, y por mi propia voluntad.

En Santa Cruz de Tenerife, a     de     de 20

Firma del Participante

Firma del Investigador

D/Dº \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

soy testigo de que D/DÑA \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

ha leído la información y ha podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevarán a cabo en el estudio.

En Santa Cruz de Tenerife, a     de     de 20



## **Anexo IV . Consentimiento Informado para la Obtención de Imágenes**

### **MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FONDO DOCUMENTAL**

D./Dña. \_\_\_\_\_, con DNI nº \_\_\_\_\_

En su caso, su representante legal:

D./Dña. \_\_\_\_\_, con DNI nº \_\_\_\_\_

En calidad de \_\_\_\_\_, con domicilio \_\_\_\_\_

por la presente **AUTORIZO**

Al Dr. /Dra. \_\_\_\_\_, del centro \_\_\_\_\_, para que las imágenes radiológicas, fotos clínicas o vídeos clínicos tomadas por el Dr./Dra. para documentar mejor el caso, puedan ser utilizadas por él/ella con fines docentes, de investigación y científicos.

Asimismo, confirmo que el Dr./Dra. me ha informado de las garantías que se tomarán para garantizar el anonimato (pixelación del rostro y de cualquier otro signo distintivo, por ejemplo: tatuajes y marcas físicas, antes de subirlas al fondo documental), siempre preservando mi intimidad sin que en ningún caso se revele mi identidad.

#### **DECLARO QUE**

He comprendido las explicaciones que me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el personal facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar las observaciones y ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, **OTORGO MI CONSENTIMIENTO PARA LA TOMA DE IMÁGENES RADIOLÓGICAS, FOTOS CLÍNICAS O VÍDEOS DE MI CASO CON LA FINALIDAD DE:**

- Investigación, fines docentes y de divulgación científica

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del paciente o persona responsable \_\_\_\_\_ Firma del Dr./Dra \_\_\_\_\_

## **Anexo V . Entrevista Telefónica**

|         |       |
|---------|-------|
| CÓDIGO: | TFNO: |
|---------|-------|

**COMPROBACIÓN DE LA IDENTIDAD DEL PACIENTE A TRAVÉS DEL DNI:** Sí ☐ No ☐

### **Justificación y objetivo del estudio:**

Se ha descrito en pacientes con enfermedad periodontal sin evidencia de enfermedad reumática inflamatoria en la actualidad, la presencia de unos anticuerpos que podrían favorecer el desarrollo posterior de una enfermedad reumática inflamatoria como es la artritis reumatoide. Se desconoce la prevalencia de enfermedad periodontal en estas personas sanas de nuestra área a las que se le han sido detectados dichos marcadores.

Dado que usted ha participado en un estudio previo el "EPIRCAN" sobre la prevalencia de las enfermedades reumáticas en nuestra Comunidad y se le han realizado unos análisis de sangre para ver pruebas reumáticas, le solicitamos autorización para recoger información de esta base de datos e invitarle a participar en el estudio de valoración de enfermedad periodontal.

**CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:** Sí ☐ No ☐

## Anexo VI. Historia Clínica Dental y Periodontograma

| Estudio ArtReu   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--------------------------|----|--------------------------|--|-------------------|--|-----------------------------|--|------------------------------|--|----------------|--|---------------------------------|--|-------------|--|--------------------|--|-------------|--|------------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|--|
| EVALUACIÓN SCREENING   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Evaluador  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Fecha  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Código de paciente   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Criterios de inclusión y exclusión   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN (SI/No)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Presencia de al menos 4 dientes <input type="checkbox"/>   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (SI/No)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Tratamiento no quirúrgico durante los 6 meses previos <input type="checkbox"/>   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Tratamiento quirúrgico durante los 12 meses previos <input type="checkbox"/>   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Tratamiento ATB en los 6 meses previos <input type="checkbox"/>  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| <table border="1"> <tr> <td>Código paciente</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sexo (1 varón, 2 hembra)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Año de nacimiento</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fumador &gt; 9 cig/día (SI/No)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>¿Cuántos cigarrillos al día?</td> <td></td> </tr> <tr> <td>¿Desde cuándo?</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Enfermedades sistémicas (SI/No)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Descripción</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Medicación (SI/No)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Descripción</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alto nivel de estrés (SI/No)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alergias conocidas (SI/No)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Radiografías Periapicales (SI/No)</td> <td></td> </tr> </table> |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  | Código paciente          |    | Sexo (1 varón, 2 hembra) |  | Año de nacimiento |  | Fumador > 9 cig/día (SI/No) |  | ¿Cuántos cigarrillos al día? |  | ¿Desde cuándo? |  | Enfermedades sistémicas (SI/No) |  | Descripción |  | Medicación (SI/No) |  | Descripción |  | Alto nivel de estrés (SI/No) |  | Alergias conocidas (SI/No) |  | Radiografías Periapicales (SI/No) |  |
| Código paciente  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Sexo (1 varón, 2 hembra)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Año de nacimiento  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Fumador > 9 cig/día (SI/No)  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| ¿Cuántos cigarrillos al día?   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| ¿Desde cuándo?   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Enfermedades sistémicas (SI/No)  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Descripción  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Medicación (SI/No)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Descripción  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Alto nivel de estrés (SI/No)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Alergias conocidas (SI/No)   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Radiografías Periapicales (SI/No)  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| <table border="1"> <tr> <td>CONSENTIMIENTO INFORMADO</td> <td>SI</td> <td>X</td> </tr> </table>  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  | CONSENTIMIENTO INFORMADO | SI | X                        |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO   | SI | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Estudio ArtReu   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| EVALUACIÓN   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Evaluador  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Fecha  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Código del paciente  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| 1. Mediciones basales  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Indice de Placa (Silness y Loe 1964)   | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| PALATINO   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| LINGUAL  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
|  | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Nivel de Inserción Clínico   | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| PALATINO   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| LINGUAL  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
|  | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Profundidad de Sondaje   | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| PALATINO   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| LINGUAL  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
|  | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Recesión   | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| PALATINO   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| LINGUAL  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
|  | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| Sangrado sondaje (Ainamo & Bay 1975)   | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| PALATINO   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| LINGUAL  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
| VESTIBULAR   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |
|  | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |  |  |  |                          |    |                          |  |                   |  |                             |  |                              |  |                |  |                                 |  |             |  |                    |  |             |  |                              |  |                            |  |                                   |  |

## Anexo VII. Definición de Índices

### 1. Criterios de la Clasificación EULAR / ACR 2010

Los nuevos criterios clasifican una enfermedad como AR definida si se presenta sinovitis en al menos una articulación en ausencia de un diagnóstico que lo justifique y una puntuación de 6 (de un total de 10) en cuatro dominios que se muestran en Tabla 1.

- Número y lugar de afectación articular (0-5)
- Anormalidades serológicas (0-3)
- Elevación de reactantes de fase (0-1)
- Duración de la sintomatología (0-1)

No obstante, un reumatólogo puede diagnosticar un sujeto de AR aunque no cumpla criterios o tenga manifestaciones no incluidas en los criterios.

**Tabla 1**

Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

|  |   |
|--|---|
| <i>Afectación articular</i>            |   |
| 1 articulación grande afectada         | 0 |
| 2-10 articulaciones grandes afectadas  | 1 |
| 1-3 articulaciones pequeñas afectadas  | 2 |
| 4-10 articulaciones pequeñas afectadas | 3 |
| > 10 articulaciones pequeñas afectadas | 5 |
| <i>Serología</i>                       |   |
| FR y ACPA negativos                    | 0 |
| FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)   | 2 |
| FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)    | 3 |
| Reactantes de fase aguda               |   |
| VSG y PCR normales                     | 0 |
| VSG y/o PCR elevadas                   | 1 |
| <i>Duración</i>                        |   |
| <6 semanas                             | 0 |
| ≥6 semanas                             | 1 |

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## 2. Índices de Actividad de Artritis Reumatoide

- DAS28 (VSG):

(Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Arthritis Rheum. 1995 Jan;38(1):44-8)

4 variables: recuento de articulaciones dolorosas (0-28), recuento de articulaciones tumefactas (0-28), valoración de la actividad por el paciente (VAS 0-10cm), VSG(mm/h)

- Remisión <2,6
- Baja Actividad 2,6 - 3,2
- Moderada 3,2 – 5,1
- Alta > 5,1

- DAS 28 (PCR):

4 variables: recuento de articulaciones dolorosas (0-28), recuento de articulaciones tumefactas (0-28), valoración de la actividad por el paciente (VAS 0-10cm), PCR (mg/dl)

- SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)

A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. Rheumatology. 2003 Feb;42(2):244-57)

Se realiza la suma aritmética de 5 variables: recuento de articulaciones dolorosas (0-28), recuento de articulaciones tumefactas (0-28), valoración de la actividad por el médico (VAS 0-10cm), valoración de la actividad por el paciente (VAS 0-10cm) y PCR (mg/dl, normal <1)

RANGO:

- Remisión <3,3
- Baja Actividad 3,3-11
- Moderada 11-26
- Alta >26

## Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI

|        | Categoría          | Definición original | Nueva definición propuesta |
|--------|--------------------|---------------------|----------------------------|
| DAS    | Remisión           | <1,6                |                            |
|        | Actividad baja     | <2,4                |                            |
|        | Actividad moderada | 2,4 <DAS <3,7       |                            |
|        | Actividad alta     | ≥ 3,7               |                            |
| DAS 28 | Remisión           | < 2,6               | < 2,4                      |
|        | Actividad baja     | <3,2                | < 3,6                      |
|        | Actividad moderada | 3,2 <DAS 28 < 5,1   | 3,6 < DAS 28 < 5,5         |
|        | Actividad alta     | ≥ 5,1               | ≥ 5,5                      |
| SDAI   | Remisión           | < 5                 | < 3,3                      |
|        | Actividad baja     | < 20                | < 11                       |
|        | Actividad moderada | 20 < SDAI < 40      | 11 < SDAI < 26             |
|        | Actividad alta     | ≥ 40                | ≥ 26                       |

### 3. Definición de Respuesta EULAR (DAS 28)

Tabla 17. Definición de respuesta de EULAR (DAS28)

| DAS28 actual | Disminución en el DAS28 |                 |      |
|--------------|-------------------------|-----------------|------|
|              | >1,2                    | 1,2 - 0,6       | <0,6 |
| <3,2         | Satisfactoria           | Insatisfactoria |      |
| 3,2 - 5,1    |                         |                 |      |
| >5,1         |                         |                 |      |

### 4. Escalas de Clasificación de la Capacidad Funcional en la Artritis Reumatoide ARA (1949)

(Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 1949; 140: 659-662).

#### Clase

- I. Capacidad funcional completa para realizar las actividades habituales sin dolor ni limitación.
- II. Capacidad de realizar las actividades habituales a pesar de presentar dolor o limitación en una o más articulaciones.
- III. Capacidad funcional restringida a pocas o ninguna de las actividades o únicamente al cuidado personal.
- IV. Incapacidad. Enfermos confinados en la cama o en una silla.

#### ACR - Preliminar (1990)

(Hochberg HC, Chang R, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. Preliminary revised ACR criteria for functional status (FS) in rheumatoid arthritis (RA). Arthritis Rheum 1990; 33: 15).

#### Clase

- I. Capacidad completa para realizar todas las actividades de la vida diaria habituales.
- II. Capacidad para realizar todas las actividades habituales, con limitación.
- III. Capacidad para realizar el cuidado personal, con limitación para las actividades laborales y no laborales.
- IV. Incapaz para realizar todas las actividades del cuidado personal.



**Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

|                   | Durante la <u>última semana</u> , ¿ha sido usted capaz de...                               | Sin dificultad           | Con alguna dificultad    | Con mucha dificultad     | Incapaz de hacerlo       |
|-------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Vestirse y atarse | 1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 2) Enjabonarse la cabeza?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Levantarse        | 3) Levantarse de una silla sin brazos?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 4) Acostarse y levantarse de la cama?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Comer             | 5) Cortar un filete de carne?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 6) Abrir un cartón de leche nuevo?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 7) Servirse la bebida?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Caminar           | 8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 9) Subir cinco escalones?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Higiene           | 10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 11) Sentarse y levantarse del retrete?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 12) Ducharse?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alcanzar          | 13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 14) Agacharse y recoger ropa del suelo?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prensión          | 15) Abrir la puerta de un coche?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 17) Abrir y cerrar los grifos?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Otras             | 18) Hacer los recados y las compras?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 19) Entrar y salir de un coche?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                   | 20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|    |       |
|----|-------|
| 0  | 0.000 |
| 1  | 0.125 |
| 2  | 0.250 |
| 3  | 0.375 |
| 4  | 0.500 |
| 5  | 0.625 |
| 6  | 0.750 |
| 7  | 0.875 |
| 8  | 1.000 |
| 9  | 1.125 |
| 10 | 1.250 |
| 11 | 1.375 |
| 12 | 1.500 |
| 13 | 1.625 |
| 14 | 1.750 |
| 15 | 1.875 |
| 16 | 2.000 |
| 17 | 2.125 |
| 18 | 2.250 |
| 19 | 2.375 |
| 20 | 2.500 |

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> .. Vestirse, asearse | <input type="checkbox"/> .. Caminar, pasear  | <input type="checkbox"/> .. Abrir y cerrar cosas (prensión) |
| <input type="checkbox"/> .. Levantarse        | <input type="checkbox"/> .. Higiene personal | <input type="checkbox"/> .. Recados y tareas de casa        |
| <input type="checkbox"/> .. Comer             | <input type="checkbox"/> .. Alcanzar         |   |

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> .. Cubiertos de mango ancho                   | <input type="checkbox"/> .. Abridor para tarros previamente abiertos |
| <input type="checkbox"/> .. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas |  |
| <input type="checkbox"/> .. Asiento o barra especial para el baño      |  |
| <input type="checkbox"/> .. Asiento alto para el retrete               |  |

## ANEXO 3. ESCALA DE GRAFFAR

### HOJA DE ESTRATIFICACIÓN SOCIAL

CENTRO Nº   

PACIENTE Nº   

INICIALES DEL PACIENTE              
1ª 2ª 3ª 4ª

### Estratificación Social (según la escala de Graffar modificada por Hernán Mendes C.)

|   | PUNTAJE |                          |
|---|---------|--------------------------|
| <b>PROFESIÓN</b>  |         |                          |
| <b>UNIVERSITARIA</b><br>Egresados universitarios, propietarios de empresa, ejecutivos.  | 1       |                          |
| <b>TECNICOS</b><br>Medianos comerciantes o productores, técnicos medios, peritos, artistas.                                     | 2       |                          |
| <b>EMPLEADOS</b><br>Pequeños comerciantes o productores, egresados de cursos cortos.  | 3       |                          |
| <b>OBREROS ESPECIALIZADOS</b><br>Chofer pintor, agricultor, etc., ama de casa que tenga educación primaria o incompleta.        | 4       |                          |
| <b>OBREROS NO ESPECIALIZADOS</b><br>Jornaleros, pisabarridos, vendedores, servicio doméstico, etc. ama de casa sin escolaridad. | 5       |                          |
| <b>NIVEL DE INSTRUCCIÓN</b>   |         |                          |
| <b>UNIVERSITARIA</b><br>Egresados de universidades, pedagógico, e instituto universitario.                                      | 1       |                          |
| <b>SECUNDARIA COMPLETO</b><br>Normalista, bachiller, técnicos medios.   | 2       |                          |
| <b>SECUNDARIO INCOMPLETO</b><br>2º año de educación media o normal.   | 3       |                          |
| <b>ALFABETAS</b><br>Tiene algún grado de educación primaria.  | 4       |                          |
| <b>ANALFABETAS</b><br>Personas que no saben ni leer ni escribir.  | 5       |                          |
| <b>FUENTE DE INGRESO</b>  |         |                          |
| <b>RENTAS</b><br>Fortuna heredada o adquirida.  | 1       |                          |
| <b>GANANCIAS</b><br>Honorarios utilidades.  | 2       |                          |
| <b>SUELDO</b><br>Remuneración mensual empleados.  | 3       |                          |
| <b>SALARIO</b><br>Remuneración semanal por tarea o destajo. Pequeños negocios.  | 4       |                          |
| <b>DONACIONES</b><br>Ayudas otorgadas por organismos.   | 5       |                          |
| <b>CONDICIONES DE ALOJAMIENTO</b>   |         |                          |
| <b>ÓPTIMAS CONDICIONES EN AMBIENTE DE LUJO</b><br>Urbanizaciones elegantes, ambientes espaciosos.                               | 1       |                          |
| <b>ÓPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS SIN LUJO</b><br>Urbanizaciones residenciales, ambientes espaciosos.                           | 2       | <input type="checkbox"/> |
| <b>BUENAS CONDICIONES SANITARIAS</b><br>Zonas residenciales, comerciales industriales, espacios reducidos.                      | 3       | <input type="checkbox"/> |
| <b>DEFICIENCIA DE ALGUNAS CONDICIONES SANITARIAS</b><br>Urbanizaciones de interés social, barrios obreros.                      | 4       | <input type="checkbox"/> |
| <b>CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS</b><br>Barrios marginales, viviendas rurales en malas condiciones, damnificados.          | 5       | <input type="checkbox"/> |